Nota Técnica 66820

Data de conclusão: 06/03/2022 22:22:14

Paciente

Idade: 89 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Feliz/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 66820

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): relatório médico e citometria de fluxo datada de 05/12/2011, compatível com o diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: OBINUTUZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Primeiro mês:
Obinutuzumabe 100 mg EV no D1.
Obinutuzumabe 900 mg EV no D2.
Obinutuzumabe 1000 mg EV D8.
Obinutuzumabe 1000 mg EV D15.

Do segundo ao sexto mês:
Obinutuzumabe 1000 mg EV D1

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador do SUS é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 17.763,17

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Obinutuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que apresenta uma afinidade maior de ligação ao epítopo CD20 presente nas células dos linfomas não hodgkin e da LLC e apresenta citotoxicidade anticorpo dependente potente de acordo com estudos em modelos animais e in vitro (2).
No contexto de terapia em primeira linha, ou seja, entre pacientes que não receberam qualquer tratamento para LLC, o Obinutuzumab foi avaliado em ensaio clínico randomizado, de fase III, aberto, internacional em associação com Clorambucil (3). Os grupos controle receberam clorambucil em monoterapia e rituximab, outro anticorpo monoclonal anti CD20, em combinação com clorambucil. A adição dos anticorpos monoclonais (rituximab e obinutuzumab) ao esquema com alquilante oral (clorambucil), foi associada a melhora significativa na sobrevida livre de progressão de doença em comparação com o clorambucil em monoterapia (26,7 meses com obinutuzumabe+clorambucil vs. 11,1 meses com clorambucil em monoterapia; HR=0,18, IC95% 0,13-0,24, P<0,001). Em acréscimo, foi observado aumento significativo da sobrevida livre de progressão da doença em pacientes tratados com obinutuzumabe+clorambucil em comparação com rituximabe+clorambucil (26,7 vs. 15,2 meses; HR=0,39, IC95% 0,31-0,49; P<0,001). O tratamento com obinutuzumabe+clorambucil reduziu a taxa de mortalidade dos pacientes em comparação com a monoterapia com clorambucil (9% vs. 20%; HR=0,41, IC95% 0,23-0,74; P = 0,002). Pacientes que receberam clorambucil em monoterapia poderiam fazer cross over e receber Obinutuzumab após 6 meses de tratamento sem resposta - o que poderia subestimar a magnitude do efeito da terapia combinada quando comparada com o alquilante em monoterapia. Não foi verificada diferença de mortalidade entre os grupos manejados com obinutuzumabe+clorambucil e rituximabe+clorambucil (8% vs. 12%, respectivamente; HR=0,66, IC95% 0,41-1,06; P=0,08). A qualidade de vida dos pacientes não diferiu entre os grupos manejados com terapias biológicas em comparação com clorambucil em monoterapia. Em relação aos desfechos de segurança relatados no presente estudo (3), os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo que utilizou obinutuzumabe+clorambucil quando comparado a clorambucil em monoterapia (73% vs. 50%). Em especial, neutropenia clinicamente importante (35% vs. 16%) e reações infusionais (21% vs. 0%). Efeitos adversos de relevância clínica (grau 3 ou maior) também ocorreram mais frequentemente em pacientes em uso de obinutuzumabe+clorambucil em comparação com rituximabe+clorambucil (70% vs.

55%).
No contexto de doença recaída e refratária, o medicamento Obinutuzumab foi avaliado em estudo de fase I/II, entre 33 pacientes (4), que teve como objetivo avaliar a melhor dose do medicamento e posteriormente avaliar a sua eficácia entre pacientes com LLC que receberam pelo menos uma linha de tratamento prévia. Este estudo recomendou o protocolo atual de uso com dose de Obinutuzumab de 1000 mg nos D1, D15 do ciclo 1 e D1 dos ciclos subsequentes (ciclos 2 a 6). Na análise de eficácia, o uso de Obinutuzumab em monoterapia apresentou resposta geral em 30% dos pacientes com uma sobrevida livre de progressão de ~ 10% ao longo do seguimento do estudo. Os efeitos adversos que mais chamam atenção no presente estudo foram as reações infusionais grau 3 ou maior em 25% dos pacientes e neutropenia em 20% (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida geral.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: OBINUTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar de eficácia comprovada em combinação com clorambucil como terapia de primeira linha e de se tratar de medicamento custo-efetivo, o paciente não apresenta indicação de tratamento de resgate. A partir das informações obtidas no processo original e após indagação ativa à equipe assistencial da parte autora, vemos que o paciente apresenta plaquetopenia discreta e estável, o que em si não configura indicação absoluta de tratamento, conforme consenso internacional de especialistas (1). Além disso cabe aqui a dúvida se a manifestação não se trata de efeito adverso do tratamento quimioterápico atualmente empregado, o clorambucil. Em estudo clínico de fase III, com 96 pacientes portadores de LLC tratados em primeira linha com Clorambucil, a incidência de plaquetopenia de graus 3 a 4 foi de 26% (6). Portanto é razoável, frente às informações fornecidas pela parte autora, que a atual indicação terapêutica seja, em verdade, causada por toxicidade a terapia corrente não requerendo troca do protocolo de tratamento.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1266–87.
3. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar

20;370(12):1101–10.
4. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy M-S, Morschhauser F, Leblond V, Dupuis J, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. Blood. 2014 Oct 2;124(14):2196–202.
5. Ho RS, Rufino C, Tsuchiya CT, Biondo JML, Alves MRD. Análise de custo-efetividade de obinutuzumabe associado à quimioterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfoide crônica não elegíveis ao tratamento baseado em fludarabina na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). J Bras Econ Saúde Impr. 2017;http://www.jbes.com.br/images/v9ns1/41.pdf-http://www.jbes.com.br/images/v9ns1/41.pdf.
6. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009 Oct 15;114(16):3382–91.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, trata-se de paciente de 86 anos portador de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), que fez terapia em primeira linha com o alquilante Clorambucil em monoterapia. Após exposição inicial a esta linha de tratamento por dois anos, paciente apresenta plaquetopenia com contagens marginalmente inferiores a 100.000/mcL em um hemograma e nesse contexto pleiteia tratamento com Obinutuzumabe
A leucemia linfocítica crônica é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 10 ^ 9/L), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais e linfonodomegalias (1). É uma doença dita “indolente”, o que significa que nem sempre requer tratamento e muitas vezes uma conduta expectante está indicada. Cabe salientar que a LLC é a neoplasia hematológica mais comum na terceira idade e é considerada uma doença incurável, mas que pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequados.
A indicação de tratamento em 1ª e 2ª linha, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença critérios de doença ‘em atividade, a saber (1): hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas < 100 x 10^9 / L (mantendo tendência de queda - muitos casos mantém plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam tratamento automaticamente), esplenomegalia (palpável > 6 cm abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados (> 10 cm no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações auto-imunes (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune), acometimento extranodal sintomático, sintomas constitucionais (perda de peso > 10% em 6 meses, fadiga com ECOG 2 ou maior, febre > 38ºC por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês).
Atualmente não existe PCDT/DDT referente ao tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células, após consulta ao endereço eletrônico do Ministério da Saúde.